

新しいCa拮抗薬 Felodipine

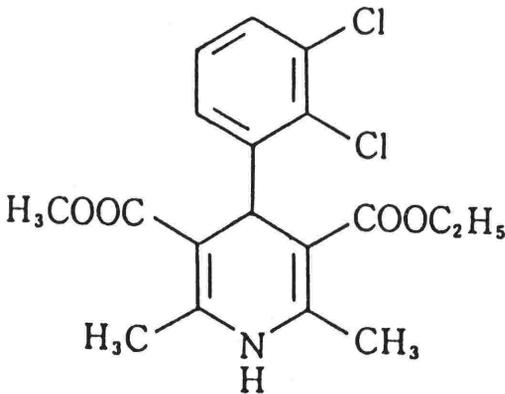
大島 茂*, 谷口 興一*

はじめに

Ca拮抗薬は、効果が確実で副作用も比較的少ないことから、本邦においては高血圧、虚血性心疾患などの治療において広く使用されている。現在、種々のCa拮抗薬が使用されているが、ここでは降圧作用も優れ、かつ血液レオロジーへの好影響も認められるCa拮抗薬 felodipine (ムノバル®錠; 日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社) について、われわれの成績も含めて概説する。

剤型および薬物動態

felodipine (図1) は1976年にスウェーデンのアストラ・ヘスレ社において合成されたジヒドロ



(±)-ethyl methyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate

分子式 $C_{18}H_{19}Cl_2N_1O_4$

分子量 384.26

図1 felodipineの化学名および構造式

ピリジン dihydropyridine (DHP) 系のCa拮抗薬であり、1錠中に felodipine 2.5 mg または 5 mg を含有する。felodipine は経口投与するとほぼ完全に吸収される。血漿中未変化体濃度は投与後1~1.4時間で最高値に達し、消失半減期は1.9~2.7時間である。なお、本態性高血圧患者で検討した成績では、血漿中 felodipine 濃度は投与後2.5±2.0時間で最高値に達すると報告されている¹⁾。

felodipine は肝臓で初回通過効果を受けて代謝され、bioavailability は13~18%である。主要代謝経路はジヒドロピリジン環のピリジン環への酸化、アルキル側鎖の酸化およびエステル加水分解である。代謝産物は薬理活性を失い、ラットを用いた実験でも血管拡張作用は認められていない²⁾。

薬理作用

血管平滑筋の収縮は、細胞内に流入した Ca^{2+} がトロポニン、カルモジュリンと結合し、アクチン、ミオシン系を活性化することによって生じる。Ca拮抗薬は主に膜電位依存性Caチャンネルに作用して Ca^{2+} 流入を抑制し、血管平滑筋の収縮を抑制して血管拡張作用を示す。felodipine も同様の機序によって末梢血管を拡張し、降圧効果をもたらす。felodipine の血管に対する選択性は nifedipine, diltiazem, verapamil などに比して高く、心筋抑制作用は弱い³⁾。作用持続時間は nifedipine などの作用の短いCa拮抗薬に比べると比較的長い⁴⁾が、amlodipine のような長いものに比べると短く、中間型である⁴⁾。また、通常投与量では心伝導系への影響は認められない。

高コレステロール食飼育ウサギの胸部大動脈壁動脈硬化に対する felodipine の効果についての研究では、1日に3 mg/kg投与例で有意の抑制効果が認められた(図2)⁵⁾。

*群馬県立循環器病センター循環器内科

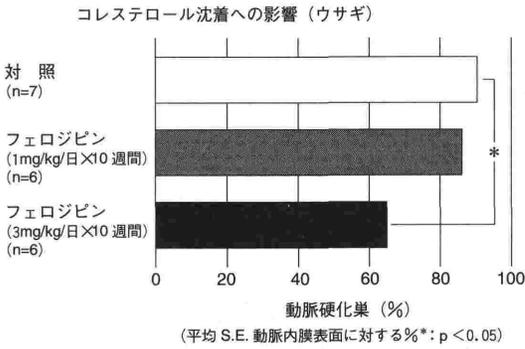


図2 高コレステロール食飼育ウサギの胸部大動脈壁動脈硬化におけるフェロジピンの効果 (文献⁵⁾より引用)

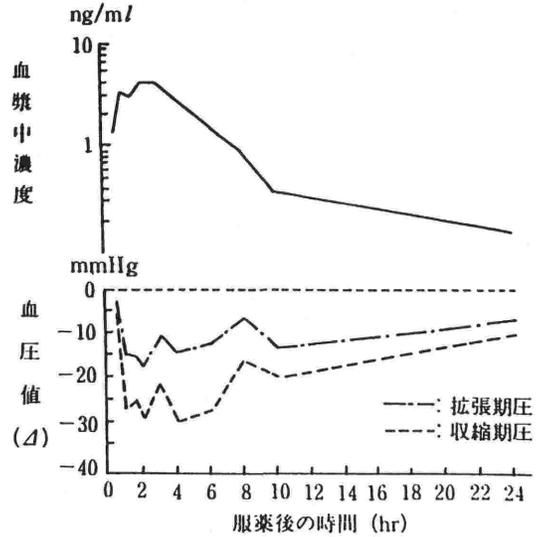
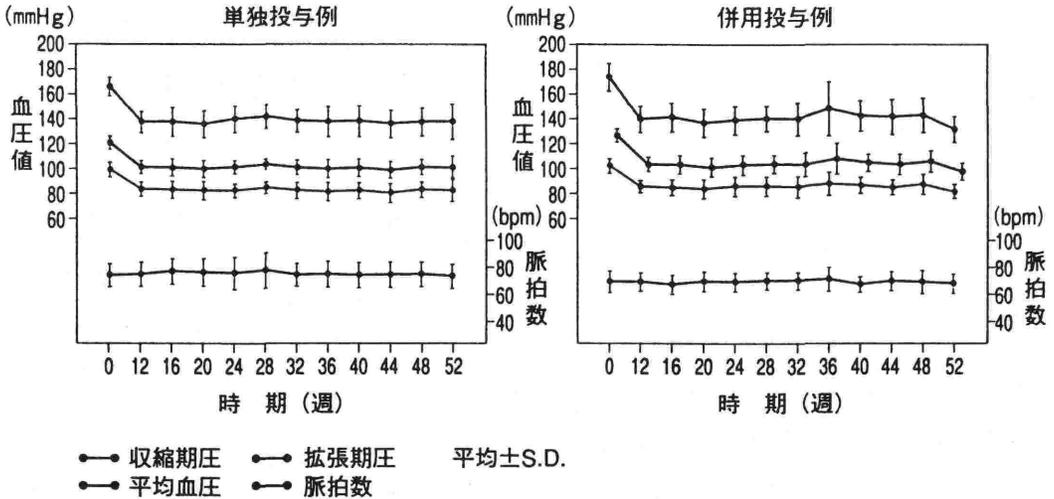


図3 血漿中 felodipine 濃度と血圧の変化 (文献¹⁾より引用)

血圧と脈拍数の推移



降圧効果

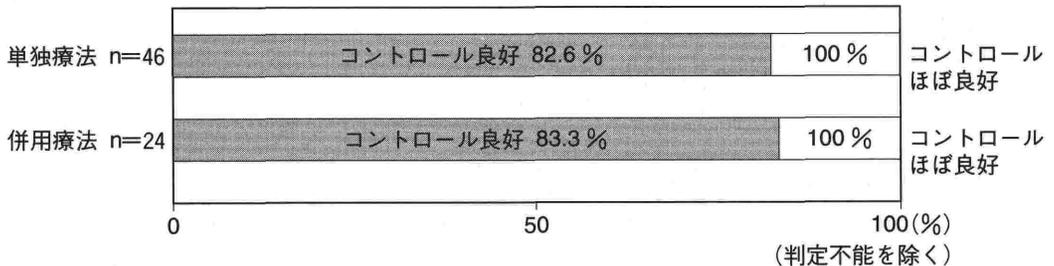


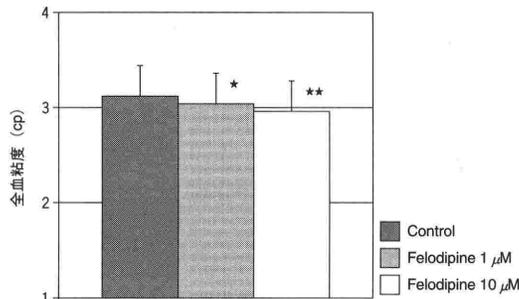
図4 felodipine の降圧効果および血圧, 脈拍数の推移 (文献¹¹⁾より一部改変)

臨床効果

a) 降圧効果

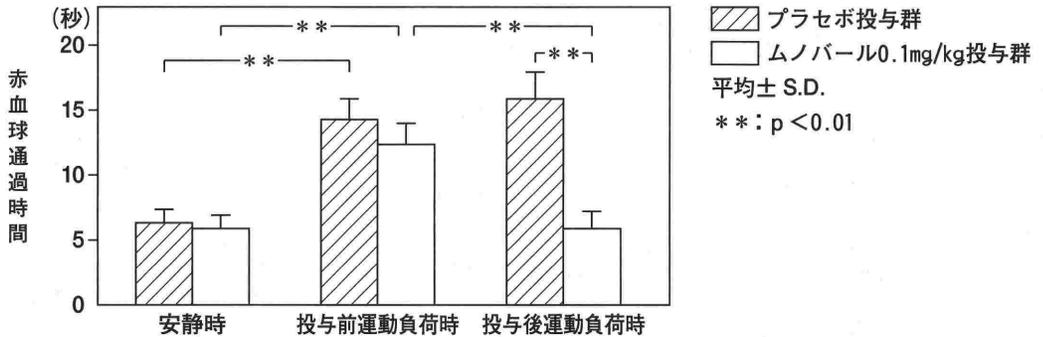
felodipine を単回投与した場合，収縮期血圧，拡張期血圧とも投与1時間後より有意に低下し，10時間後まで有意な下降を示す。また，降圧度の推移は，血漿中 felodipine 濃度と鏡像的關係を示す(図3)¹⁾。

felodipine 1日2回投与により，収縮期および拡張期血圧は投与開始後2週目から有意に低下する。脈拍数は有意な変化を示さないが，軽度の上昇傾向を示す^{1,6,7)}。血圧下降を収縮期血圧20 mmHg以上，拡張期血圧10 mmHg以上，平均血圧13 mmHg以上とした場合の降圧率は，軽症～中等症の本態性高血圧で86.8%，重症高血圧症で84.0%⁸⁾，腎



* , ** : Significantly different from control ($p < 0.05, 0.01$; Paired t-test)

図5 フェロジピンの血液粘度に対する作用 (高血圧患者での検討 in vitro)



対象：男性健常人5例

方法：無投薬で運動負荷を行った後，ミノバル0.1 mg/kgまたはプラセボを経口投与して再び運動負荷を行い，運動負荷前後に採取した血液を用いて赤血球変形能（フィルター通過時間）に及ぼす影響について検討

図7 赤血球変形能に対する影響（文献¹²⁾より引用)

障害を伴う高血圧で74.2%である⁹⁾。

軽症～中等症の本態性高血圧患者を対象とした用量検索試験⁶⁾において，累積降圧効果は2.5 mg/日で20.5%，5 mg/日で64.2%，10 mg/日で84.0%と用量依存的に上昇する。また，10 mgまでは用量依存的に有効率が上昇するが，10 mg/日から20 mg/日に増量しても有効率はあまり変わらないとする報告もある⁷⁾。これに対し，副作用は初期投与での発現が多く，用量依存性は見られないこ

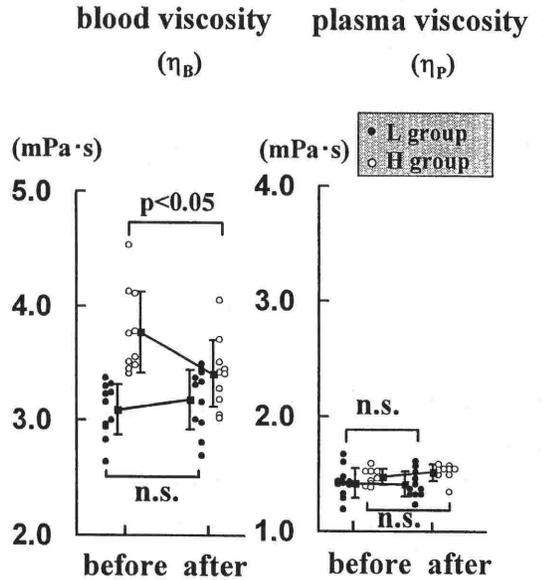


図6 felodipine 投与前後の全血および血漿粘度

とより, felodipine の至適用量は5mg/日~10 mg/日と考えられる。

前期第Ⅱ相試験において投与回数を1日1回あるいは2回とした場合, 1回投与群, 2回投与群とも観察期との比較において, 24時間にわたって有意な血圧下降を示したが, 血圧日内変動に及ぼす影響は1日2回投与群の方が1日1回投与群に比べて小さかった¹⁰⁾。この結果より, felodipine の用法は1日2回投与が適していると考えられる。

また, felodipine は単独療法あるいは併用療法による長期投与においても, 耐薬性を生じることなく, 安定した効果(単独療法: 82.6%, 併用療法: 83.3%)と高い安全性が確認されている(図4)¹¹⁾。

b) 血液レオロジーに対する効果

赤血球の変形能は血液粘度を規定する主要な因子であるが, 1980年 Hopkinsら¹²⁾は, 二重盲検交差試験により felodipine が健常人の赤血球変形能を改善することを報告した。

われわれが in vitro で検討した成績では, felodipine は本態性高血圧患者において濃度依存性に血液粘度を低下させる(図5)。また, 本態性高血圧患者に felodipine を4週間投与した前後の血液粘度の変化をみると, 投与前の全血粘度が3.4 mPa·s 未満の群では有意な変化を示さないの

し, 3.4 mPa·s 以上の高粘度群では, 投与後有意な全血粘度の低下を示す(図6)。高粘度群においても血漿粘度は投与前後で有意な変化を示さないことから考えると, felodipine は赤血球の変形能を改善する(図7)ことによって, 全血粘度を改善させるものと考えられる¹²⁾。また, felodipine は赤血球凝集能を改善し, 血小板凝集抑制作用を示すことが, 明らかにされている(図8)¹³⁾。

副作用

副作用出現率は16.7~17.6%^{2,6,11)}である。副作用の多くはCa拮抗薬特有の末梢血管拡張作用およびそれによる血圧低下に基づくものであり, 頭痛・頭重(5.6%), めまい・ふらつき(2.7%), 倦怠感(2.1%)などの精神・神経系症状, ほてり(5.7%), 動悸(3.9%), 末梢性浮腫(1.5%)などの循環器系症状が多い。いずれの副作用とも投薬中止により, 速やかに消失する。臨床検査値異常は6.8%であり, GOT上昇(1.7%), GPT上昇(1.8%)以外はいずれも1.0%以下で, 特定の検査項目への集中は認められていない²⁾。

おわりに

組織への酸素の運搬は主にHb濃度と血流量に依存し, 組織血流量は心拍出量と末梢血管抵抗に

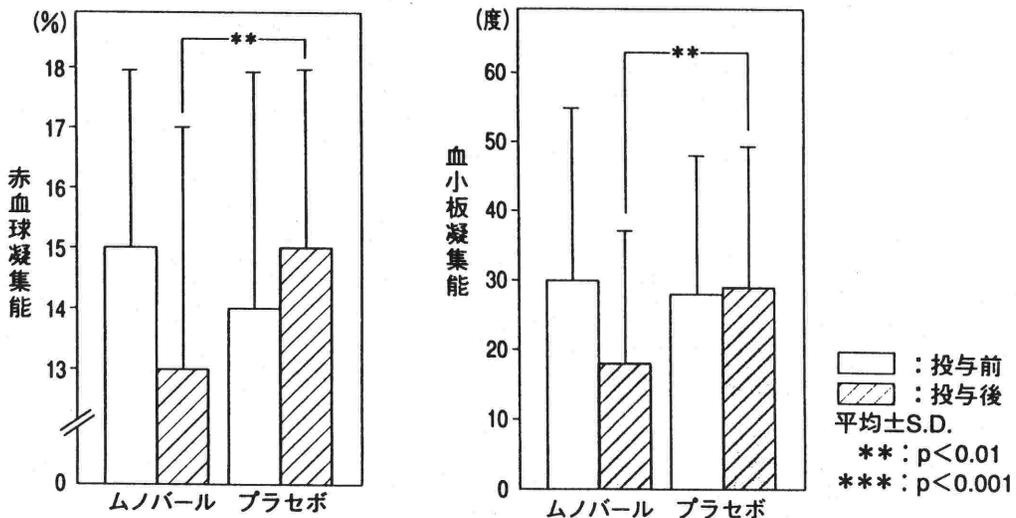


図8 felodipine が赤血球および血小板の凝集能に及ぼす効果 (文献¹²⁾より引用)

依存する。また、末梢血管抵抗を規定する主要な因子は末梢血管径と全血粘度である。したがって、血管拡張による降圧効果とともに全血粘度の低下による流れやすさを招来する薬物は、動脈硬化による血流障害を有することが少なくない高血圧患者にとって極めて有用である。

felodipine は1日2回投与により確実な降圧効果が得られること、重篤な副作用がないことに加えて血液レオロジー改善効果も得られることより、今後期待できるCa拮抗薬である。

文 献

- 1) 今本哲郎, 小原敦史, 竹中 孝ら: 本態性高血圧患者に対する Felodipine (CGH 869) の単回投与時における降圧効果と血漿中濃度の検討. 臨床医薬 8 (Suppl. 6): 157-169, 1992
- 2) 日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社: ムノバル 2.5 mg錠, 5 mg錠説明書 pp.14, 1997
- 3) Ljung B.: Vascular selectivity of felodipine. Drugs 29 (Suppl.2): 46-58, 1985
- 4) Hansson BG, Lyngstam G, Lyngstam O, et al.: Anti-hypertensive effect of felodipine combined with β -blockade—a comparison between 2 and 3 daily dosages—. Drugs 29 (Suppl.2): 131-136, 1985
- 5) 山本 滋, 黒田佳代子, 野口清司ら: 新規カルシウム拮抗薬 felodipine の一般薬理作用. 薬理と治療 20: 419-457, 1992
- 6) 荒川規矩男, 飯村 攻, 吉永 馨ら: 本態性高血圧患者における Felodipine (CGH 869) の用量検索試験. 臨床医薬 8 (Suppl. 6): 41-62, 1992
- 7) 荒川規矩男, 飯村 攻, 吉永 馨ら: Felodipine (CGH 869) の本態性高血圧症に対する初期臨床試験成績. 臨床医薬 8 (Suppl. 6): 23-39, 1992
- 8) 国府達郎, 武田忠直, 熊原雄一ら: Felodipine (CGH 869) の重症高血圧症に対する臨床評価. 臨床医薬 8 (Suppl. 6): 137-156, 1992
- 9) 飯村 攻, 吉永 馨, 猿田享男ら: 腎障害を伴う高血圧症に対する Felodipine (CGH 869) の臨床的有用性の検討. 臨床医薬 8 (Suppl. 6): 117-135, 1992
- 10) 荒川規矩男, 飯村 攻, 吉永 馨ら: 本態性高血圧患者における Felodipine (CGH 869) の血圧日内変動に及ぼす影響. 臨床医薬 8 (Suppl. 6): 3-22, 1992
- 11) 荒川規矩男, 飯村 攻, 吉永 馨ら: 本態性高血圧患者に対する Felodipine (CGH 869) の長期投与における有効性と安全性の検討. 臨床医薬 8 (Suppl. 6): 91-115, 1992
- 12) Hopkins RJ, Hill TWK: Effects of felodipine on red blood cell deformability. Drugs 29 (Suppl.2): 42-44, 1985
- 13) Kiesewetter H, Birk A, Jung F, et al.: Effects of felodipine on the arterial blood pressure and fluidity of blood in patients with arterial hypertension WHO Stage I Clinical Hemorheology 14: 355-367, 1994